

学 位 論 文 の 要 旨

※ 整理番号		ふ り が な 氏 名	くろかわ てつゆき 黒川 哲之
学位論文題目	Underlying mechanisms of urine storage dysfunction in rats with salt-loading hypertension (食塩負荷高血圧モデルにおける蓄尿障害の発生メカニズムについて)		
<p>目的： 頻尿、尿意切迫感、尿勢低下などの下部尿路症状の発生・増悪因子として、過食、食塩過剰摂取、喫煙、ストレスなどの生活習慣が関与するとの報告が増えている。日本人においては高血圧が重要なリスクであることを疫学調査の結果から報告してきたが、なぜ高血圧が下部尿路機能を悪化させるか、明確な機序は解明されていない。自然発生高血圧ラット(SHRs)には排尿反射の亢進がみられ、これまで高血圧に伴う蓄尿障害の発生メカニズムを探索するために多く用いられてきた。しかし SHRs は遺伝子レベルでの異常から発症するモデルであり、epigenetic な因子は加味されていない。日本人に多いのが食塩過剰摂取に伴う高血圧（食塩感受性高血圧）であり、食塩感受性高血圧ラットと食塩抵抗性ラットを用いて、蓄尿障害の病態モデルとしての有効性ととともに、蓄尿障害発生機序について検討した。</p> <p>方法： 6 週齢の雄性食塩感受性高血圧ラット Dahl salt-sensitive rats (DS rats) と食塩抵抗性ラット Dahl salt-resistant rats (DR rats)を用い、12 週間、通常塩分飼料(塩分濃度 0.252%)または高塩分飼料(塩分濃度 8%)で飼育した。飼料は自由摂取とし、水分量は 35 ml/day とした。</p> <p>2 週間毎に血圧計、代謝ゲージを使用し血圧と各種排尿パラメーターの測定を行った。血圧については、尾動脈を用い非麻酔下でラットの安静を保ち、非観血式自動血圧測定装置を使用して測定した。代謝ゲージでの測定は 2 日間で、排尿回数、一回排尿量、排尿時間などのパラメーターを用いた。非活動期と活動期の 1 2 時間周期で記録を行った。また、18 週齢までラットを飼育し、断頭し膀胱を摘出して膀胱上皮由来の各種メディエータの測定を行った。Krebs 液で満たしたバス中に摘出膀胱を whole body で懸垂し、膀胱内に Krebs 液を注入して膀胱伸展状態を作成した。10 分間伸展した後 Krebs 液を回収した。0.3ml での非拡張時と 1.5ml の拡張時で、膀胱上皮からのアデノシン三リン酸(ATP)プロスタグランジン E2 (PGE2) の放出量を測定した。</p> <p>さらに、18 週齢まで飼育したラットを使用し、膀胱血流の変化を測定した。血流は、麻酔下に膀胱瘻を作成し、そこより膀胱内に生理食塩水を 6 ml/hour で注入して、膀胱を拡張させながら血流測定を行った。測定は、2 次元レーザー血流計(OZ-2、OMEGAZONE)を使用した。また摘出した膀胱の組織学的変化を観察した。</p> <p>結果： DS rats の平均血圧は塩分負荷した 2 週間後から有意に上昇した。他の 3 群(通常塩分飼料で飼育した DS rats 群、通常塩分飼料で飼育した DR rats 群、高塩分飼料で飼育した DR rats 群)は血圧上昇を認めなかった。高塩分飼料で飼育した DS rats、DR rats の両群ともに体重増加が認められず、通常飼料で飼育した群では増加した。</p>			

代謝ゲージでの測定において、高塩分飼料で飼育した DS rats 群では非活動期の排尿回数が 16 週、18 週で有意に増加した。また、1 回排尿量については、3 群(通常塩分飼料で飼育した DS rats 群、通常塩分飼料で飼育した DR rats 群、高塩分飼料で飼育した DR rats 群)は増加したが、高塩分飼料で飼育した DS rats 群は増加せず、有意差が認められた。

膀胱伸展による膀胱上皮からの ATP、PGE2 放出量については、高塩分飼料で飼育した DS rats 群で増加が認められ、他の 3 群との間に有意差が認められた。さらに膀胱血流について、高塩分飼料で飼育した DS rats 群は 0.2ml、0.4ml での膀胱拡張時に血流の低下がみられ、通常塩分飼料で飼育した DS rats と比較して有意な低下であった。また膀胱粘膜動脈の病理組織学的変化は認めなかった。

考察： SHRs と違い、DS rats は通常塩分飼料では高血圧を認めず、非活動期の頻尿も生じなかった。環境要因である塩分過剰摂取が高血圧をもたらし、蓄尿障害を引き起こす病態モデルと考えられる。

高塩分飼料で飼育した DS rats では膀胱血流の低下が認められた。血流低下の結果として、膀胱上皮からの ATP と PGE2 放出量が増加したと考えられる。膀胱上皮から放出された ATP は、上皮下に存在する膀胱求心性神経を刺激すると報告されており、これが蓄尿障害の 1 つの原因と思われる。また PGE2 も求心性神経の興奮性を増加させ排尿反射を引き起こすと考えられる。膀胱上皮からの ATP と PGE2 放出量増加は膀胱血流の低下が原因と考えられるが、膀胱血管において組織学的変化は生じていなかった。高血圧環境で膀胱細動脈には変化が生じると予想されたが、本研究が 12 週間という比較的短期間での観察であり、組織学的変化にまでは至らなかったと考えられる。

結論： 食塩過剰摂取に伴う高血圧は、膀胱の血流障害を引き起こし、膀胱上皮 ATP と PGE2 のメディエータ放出を介して蓄尿障害を発症すると考えられる。食塩感受性高血圧ラットは、高血圧に伴う蓄尿障害のメカニズムを解明する上で有用な病態モデルと考えられた。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度でタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。